

УДК 616.833—002.9

А.А.Михайленко, Л.С.Онищенко, И.В.Нуралова, О.В.Борзенко

ПАТОЛОГИЯ ПЕРИФЕРИЧЕСКОЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ
ХЛАМИДИЙНОЙ ПРИРОДЫ*Кафедра нервных болезней Военно-медицинской академии (нач. — проф. Ю.Л.ШЕВЧЕНКО),
Научно-исследовательский институт военной медицины (нач. — проф. С.А.КУЩЕНКО), Санкт-Петербург*

Р е ф е р а т. У мышей, зараженных хламидиями внутримозговым и внутрибрюшинным методами, с помощью электронной микроскопии закономерно выявлялись изменения клеток и волокон в корешках конского хвоста и седалищных нервах, обнаруживались элементарные тельца. В клинических исследованиях у больных с различными моно- и полиневропатиями установлено, что частота инфицирования хламидиями достигала 25—37%, а титры специфических антител составляли 1:8—1:64, что подтверждает широкое распространение хламидийных инфекций.

А.А.Михайленко, Л.С.Онищенко,
И.В.Нуралова, О.В.БорзенкоХЛАМИДИЯ ТАБИГАТЪЕ ПЕРИФЕРИК
НЕРВ СИСТЕМАСЫ ТАЙПЫЛЫЛАРЫ
(ПАТОЛОГИЯСЕ)

Тычканнарның миләрең һәм корсакаларын хламидия белән этәтән йогышландырганда, электрон микроскопия ярдәмендә аларның ат койрыгы өлеше тамырлары күзәткәләрендә, жепселләрендә һәм утыракса нервларында закончалыклар үзгәрешләр ачылды, элементар тәнчәкләр табылды. Төрле моно- һәм полиневропатиялә авыруларда клиник тикшерүләр вакытында хламидияләр белән йогышландыру ешлыгы 25—37 процентка җитте, ә хламидиялә йогышлануның кич таралуы күрсәткәнчә, үзгәчәлекләре антитәнчәкләрнең титры 1:8, 1:64.

А.А.Михайленко, Л.С.Онищенко,
И.В.Нуралова, О.В.БорзенкоPATHOLOGY OF THE PERIPHERAL NERVOUS
SYSTEM OF CHLAMYDIAL NATURE

Change of cells and fibers in horse's tail roots and sciatic nerves regularly revealed, elementary bodies were found with the help of electronic microscopy in mice infected with chlamydia by intracerebral and intraperitoneal approaches. Clinical examination of patients with various mono- and polineuropathies revealed that chlamydial infection incidence reached 25—37%, and titers of specific antibodies ranged from 1:6 to 1:64, supporting wide distribution of chlamydial infections.

Хламидии — уникальные паразиты, занимающие промежуточное положение между бактериями и вирусами (облигатное внутриклеточное развитие и внеклеточное существование), к которым развивается несовершенный и нестойкий иммунитет. Взаимодействие хламидии с клеткой хозяином многогранно: репродуктивный цикл развития, деградация фагосомами, L трансформация, продолжительная персистенция, способность реверсировать в нормальные формы репродуктивного цикла. Эти особенности взаимодействия предопределяют многообразие вариан-

тов клинического течения инфекционного процесса — острый, хронический, рецидивирующий, интентный, латентный.

Длительное время были известны два вида хламидий — *C.trachomatis* и *C.psittaci*. В 80-е годы открыт третий вид хламидий — *C.pneumoniae*, и ситуация драматически изменилась, так как он относится к первичным патогенам человека [10]. В 1991 г. выделен четвертый вид — *C.pneumoniae* (SFPD), который имеет, по видимому, этиологическое значение для желудочно-кишечной патологии человека [12]. Таким образом, сегодня актуальна не только полиморфность клинических проявлений и вариантов течения хламидийных инфекций, но и повсеместная распространенность последних.

Парадоксально, но исследования, специально посвященные изучению патологии нервной системы, индуцированной хламидиями, немногочисленны и обычно носят характер описания отдельных клинических наблюдений, хотя спектр неврологических проявлений достаточно широк. Наряду с патологией ЦНС (менингиты, энцефалиты, психозы, астеновегетативные синдромы) закономерно прослеживается возможность вовлечения периферической нервной системы (ПНС). Неоднократно указывалось на выявление функциональной недостаточности черепных и спинальных нервов: обнаруживались анисокория, нистагм, асимметрия носогубных складок, невропатия лицевого, языкоглоточного и блуждающего нервов, невралгия тройничного нерва и области плечевого пояса, локальная гиперестезия [1,2,4,5,11]. Имеются публикации о хламидийных полиневропатиях и множественных мононевропатиях [8,9,11], полирадикулоневритах типа Гийена—Барре [6], менингоорадикулитах [7]. Однако справедливо указывается, что поражение нервной системы встречается несомненно чаще, чем диагностируется. В единичных работах сообщается о патоморфологии ЦНС у человека и изучении ЦНС при экспериментальном заражении животных хламидиями (преимущественно интрацеребральным способом, возможности которого для патогенетического анализа существенно ограничены). Патоморфологический и экспериментально-морфологический эквивалент инфекции в ПНС остался в значительной мере вне поля зрения исследователей.

В настоящей работе представлены результаты как нейроморфологического изучения

ПНС у зараженных животных, так и клинического анализа разнородных заболеваний ПНС у пациентов, инфицированных хламидиями.

Экспериментальное исследование проведено на 50 линейных мышах Balb/C 6—8-недельного возраста и массой 14—16 г. При внутрибрюшинном заражении вводили 0,5 мл 10% суспензии оболочек желточных мешков куриных эмбрионов, инфицированных *C. psittaci* (штаммы "ЕАЕ", "574", "Лори") и *C. trachomatis* (штаммы "Импорт", "Z 2"). С целью снижения резистентности животных за 3—4 ч до заражения вводили внутримышечно 0,5 мл ацетатной эмульсии гидрокортизона. В контрольных исследованиях использовались интактные мыши Balb/C, желточные мешки куриных эмбрионов и клеточные культуры L-929 и LL mk, обработанные циклогексамидом фирмы "Koch-light" в дозе 1×10 мкг/мл. Животных забивали на высоте клинических проявлений (3—6-е сут).

Для светооптического исследования материала (корешки конского хвоста, седалищные нервы) фиксировали в 96-градусном этаноле, обезвоживали и заливали в целлоидин по общепринятым методикам. Целлоидиновые срезы (толщиной 5—10 мкм) окрашивали тионином по Ниссля, гематоксилин-эозином и по Маллори.

Материал для электронно-микроскопического исследования фиксировали в 2,5% растворе глutarальдегида на фосфатном буфере (pH=7,3—7,4) с дофиксацией в 1% растворе OsO_4 на том же буфере и после отмывки и стандартного обезвоживания в ряду спиртов восходящей крепости заливали в арадит. Окончательную ориентацию кусочков материала, залитого в смолу, производили по полутонким срезам толщиной в 1 мкм, окрашенным толудиновым синим по Ниссля. Резка производилась на ультратомах LKB-I и LKB-III. Ультратонкие срезы окрашивали цитратом свинца по Рейнольдсу обычным способом. Просмотр и фотографирование проводились на электронном микроскопе IEM 100 C (Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ.

При световой микроскопии обнаружилось набухание эндоневрия и периневрия. В сосудах наблюдалось стазирование и умеренная периваскулярная инфильтрация лимфоидными элементами. В эндоневрии, периневрии, эпиневирии, а также возле сосудов выявлялась базофильно-метахроматическая зернистость. Подобные гранулы обнаруживались в клетках соединительной ткани вокруг сосудов во внутренних органах (печень, селезенка).

Электронно-микроскопические находки можно систематизировать в виде 3 групп симптомов: обнаружение хламидий; изменения клеток; изменения волокон.

При разных видах заражения и использовании различных штаммов возбудителя элементарные тельца хламидий обнаруживались как в аксоплазме немиелинизированных

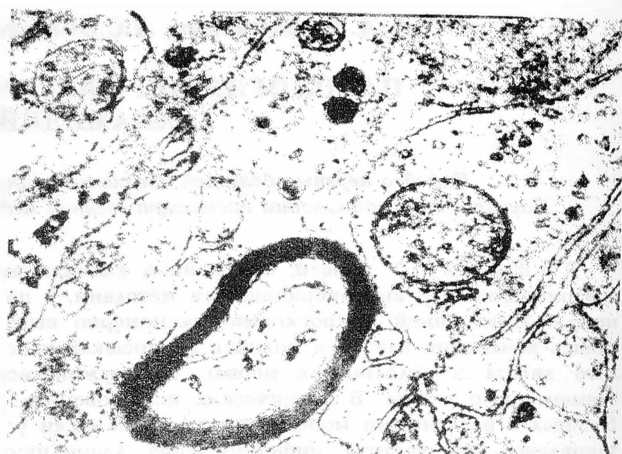


Рис. 1. Конский хвост. В аксоплазме безмякотного волокна расположены элементарные тельца хламидий с плотной сердцевиной. Электропрограмма. Ув. 68 000



Рис. 2. Седалищный нерв. Измененные миелиновые волокна с искривленными ламеллами миелина. В правом волокне полностью отсутствует осевой цилиндр, а вблизи пролуков гранулярного распада миелина и везикулярно измененных ламелл расположено элементарное тельце хламидии с двойной мембраной. В левом волокне прослеживаются остатки осевого цилиндра. Электропрограмма. Ув. 66000

волокон (рис. 1), так и в мякотных волокнах среди искривленных ламелл миелина (рис. 2).

В лейкоцитах, непосредственно участвующих в формировании миелиновой оболочки, регистрировались очевидные полиморфные изменения разной степени выраженности. Морфологическим эквивалентом напряжения и функциональной гиперактивности можно считать появление в цитоплазме лейкоцитов крупных фагосом с гетерогенным содержанием, определявшим их неравномерную электронную плотность. В случаях более выраженной патологии фиксировалось разрушение цитоструктуры, изменения как органоидов цитоплазмы, так и ядра клетки (рис. 3). Ядро распадалось на фрагменты неправильной формы с высокой электронной плотностью. Среди его фрагментов нередко обнаруживались измененные в виде вакуолей и с

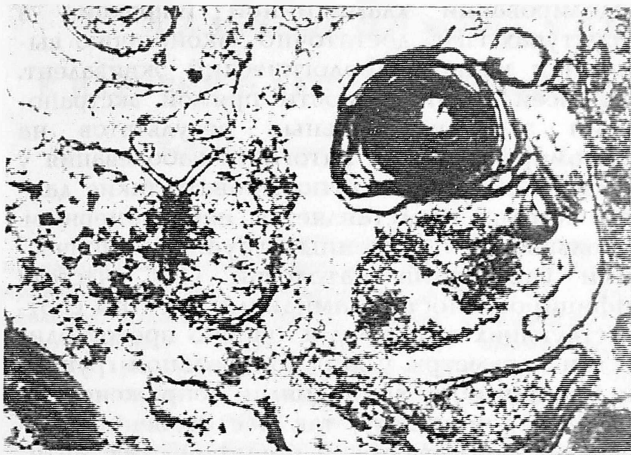


Рис. 3. Конский хвост. В безмякотном волокне — измененные каналы эндоплазматической сети и митохондрии с нарушенной структурой. Синапс содержит "размытые" синаптические пузырьки. Электронограмма. Ув. 80 000

почти прозрачным содержимым митохондрии. В цитоплазме лейкоцитов находили неправильной формы липиды, крупные и с гетерохромным (зернистым) содержимым фагосомы, измененные фрагменты эндоплазматической сети в виде концентрических образований, различные везикулы как в форме мультивезикулярных телец, так и в виде цепочек вдоль клеточной мембраны. Скопления рибосом иногда образовывали не обычные розетки (полисомы), а неправильной формы электронно-плотные фигуры с неопределенной и неравномерной локализацией в цитоплазме, что придавало последней гетерогенный вид.

В синапсах нарушалась четкая оформленность синаптокомплекса: отсутствовали характерные утолщения в месте контакта пре- и постсинаптических мембран, изменялась форма и электронная плотность содержимого синаптических пузырьков (см. рис. 3).

Аксоплазма волокон, особенно безмякотных, часто была отечна и содержала миелиноподобные и слоистые структуры — измененные остатки митохондрий и эндоплазматической сети (рис. 4). В части митохондрий определялось лишь умеренное деформирование крист, другие же превращались в электронно-прозрачные вакуоли, сохраняя только двойную митохондриальную оболочку.

Обнаруживались разные варианты разволокнения миелиновых волокон: расхождение искривленных, но сохраняющих одинаковую электронную плотность ламелл; истончение и прерывание ламелл в участках искривления; слияние ламелл по всему поперечнику или в наружной части миелиновой оболочки, а в сторону осевого цилиндра выступали неправильной формы гранулярные образования (см. рис. 2). В соседних участках нередко оп-



Рис. 4. Седалищный нерв. Леймоциты содержат липидные капли неправильной формы, вакуолизированные митохондрии, пиноцитозные пузырьки, фагосомы с продуктами распада, фрагменты ядра. Электронограмма. Ув. 36 000

ределялась картина везикулярной дегенерации, а в зоне гранулярного перерождения иногда находили элементарные тельца хламидий. В волокнах с выраженными изменениями миелина не оставались интактными и осевые цилиндры, часть из которых имела "опустошенный" вид, а в других выявлялись измененные митохондрии и эндоплазматическая сеть.

Таким образом, при различных вариантах экспериментального моделирования искомой инфекции в структурах ЦНС наряду с выявлением элементарных телец хламидий достаточно закономерно обнаруживались разной степени выраженности изменения клеток и волокон, которые в значительной мере были сопоставимы с развивающейся патологией в ЦНС [3].

Клиническую часть работы составляет анализ хламидийной инфицированности у 242 пациентов с различными моно- и полиневропатиями.

Контрольную группу (58 человек) составили лица молодого возраста (17 лет — 22 года) с отдаленными последствиями сотрясения головного мозга с незначительными клиническими проявлениями или люмбагией (торакалгией) без значимого рентгенологического эквивалента и симптомов выпадения, направленные в клинику для решения экспертных вопросов.

Диагностика инфекции (при изучении сыворотки крови и цереброспинальной жидкости) базировалась на обнаружении: а) пяти и более элементарных телец (использовались поливалентные люминесцирующие хламидийные антитела, выявляющие родоспецифический антиген); б) титра специфических антител (к хламидиям *psittaci* и *trachomatis*) 1:8 и выше; в) положительной сероконверсии после проведения специфической терапии.

Частота инфицированности хламидиями
и титры антител при различных заболеваниях ПНС

Клинические формы	Число больных	Инфицированность хламидиями, %	Титры специфических антител
Полирадикулоневрит типа Гийена—Барре	32	37,5	1:8—1:64
Полиневропатия (алкогольная, диабетическая и др.)	92	33,6	1:8—1:16
Краниальные полиневропатии	12	33,3	1:8—1:64
Синдром Толоса—Ханта	8	37,5	1:16—1:64
Невропатия лицевого нерва	48	25	1:16—1:32
Невропатия отводящего нерва	6	33,3	1:32—1:64
Невропатия тройничного нерва	8	37,5	1:16—1:32
Менингоорадикулит	36	36,1	1:16—1:32
Контрольная группа	58	15,5	1:8 и <1:8

Как свидетельствуют результаты исследования, представленные в таблице, частота инфицированности хламидиями у больных в изученных группах и титры специфических антител достоверно превышали соответствующие показатели в контрольной группе.

Клинический анализ позволил определить ряд особенностей анамнеза, дебюта и течения заболевания у инфицированных хламидиями лиц. Манифестации клинических проявлений болезни часто предшествовали эпизоды "простудного заболевания" и переохлаждения. В части случаев зарегистрирован прямой контакт с больными домашними животными. Во многих наблюдениях у пациентов выявлялась сопутствующая, в том числе и инфекционной природы, соматическая патология: острая респираторная вирусная инфекция, предшествовавшая заболеванию (в 68,6% случаев); острый конъюнктивит (в 6%); хронический блефарит (в 14,4%); хронический тонзиллит (в 26,5%); хронический бронхит (в 19,3%); урогенитальные заболевания (в 73,5%); полиартрит (в 22,9%). В клинической картине наряду с соответствующей патологией ПНС обычно был представлен астенический (астеновегетативный) синдром. Заболевания отличались торпидностью, затяжным течением и пролонгированным восстановлением.

Лицам, инфицированным хламидиями, дополнительно назначалось курсовое лечение среднетерапевтическими дозами доксициклина гидрохлорида внутривенно с последующим переходом на пероральный прием и таривидом (офлоксацином). В случаях, когда при контрольных исследованиях крови и ликвора обнаруживалось, что микробиологической санации добиться не удалось, назначались повторные (2—3) курсы лечения таривидом. Анализ показал, что использование в спектре терапевтических воздействий вышеупомянутых препаратов несомненно увеличивало число значимых терапевтических результатов, а регресс клинико-неврологической симптоматики частично коррелировал с динамикой иммуносерологических параметров.

Таким образом, при экспериментальном моделировании хламидийной инфекции в структурах ПНС достаточно закономерно выявляется нейроморфологический эквивалент. При всей недопустимости прямой экстраполяции экспериментальных результатов на нейроморфологию и патогенез заболевания у человека полностью игнорировать такие данные сегодня представляется неправомерным. В большинстве изученных групп с клиническими вариантами патологии ПНС частота инфицированности хламидиями и титры соответствующих антител достоверно превосходили эти параметры у лиц контрольной группы. Инфицирование хламидиями сопряжено как с характером дебюта, так и с особенностями течения заболевания. Специфическая антибактериальная терапия оказывала положительное влияние на динамику болезни. Все это предопределяет необходимость широкого использования способов диагностики хламидийных инфекций при заболеваниях ПНС и современной коррекции спектра терапевтических вмешательств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Боганес М., Сирнаг А. Неврологические проявления орнитоза // Журн. невропатол. и психиатр.—1960.—Т.60, № 10.—С.1297—1299.
2. Казанцев А.П. Орнитоз.—М., 1974.—216 с.
3. Михайленко А.А., Нуралова И.В., Пожарийская Т.Д. и др. Экспериментально морфологическое исследование демиелинизирующего процесса хламидийной природы // Нейроиммунология, нейроинфекции, нейроимидж.—СПб., 1995.—С.72—73.
4. Сорокина Е.Ю. Клиническая картина орнитоза // Клин. медицина.—1956.—Т.34, № 12.—С.54—59.
5. Furst W., Kovac W., Moritsch H. Enten als Virusreservoir für Ornithoseerkrankungen des Menschen // Wien. klin. Wochenschr.—1957.—Jg.69, h.13.—S.223—228.
6. Haidl S., Ivarsson S., Bjerre I., Persson Gullian Barre syndrome after chlamydia pneumoniae infection // New Engl. J. Med.—1992.—Vol.326, № 8.—P.576—577.
7. Michel D., Antoine J.C., Posetto B., Gandin O.G., Lucht F. Lumbosacral meningoradiculitis associated with chlamydia pneumoniae infection // J. Neurosurg. Psychiatry.—1992.—Vol.55, № 6.—P.511.
8. Pap L., Munich D. Über einen von Polyneuritis und Nervenlahmungen infolge humaner Ornithose // Dtsch. Zschr. inn. Med.—1963.—Bd.18, № 23.—S.1079—1083.
9. Popov K. Die neurologische Bedeutung der Ornithose // Zschr. arzt. Fortbild.—1963.—Bd.57, Jg.1119.—S.1051—1057.
10. Schachter J. Chlamydial infections // West. J. Med.—1990.—Vol.153, № 5.—P.523—534.
11. Schmechel H. Ophthalmoplegia totalis im Verlauf einer Ornithose // Dtsch. Gesundh. Wes.—1965.—Jg.20, h.39.—S.1804—1806.
12. Stils H., Fox J.G., Paster B.J., Dewhurst F.E. A new chlamydia strain SFPD isolated from transmissible proliferative ileitis in hamsters // Microb. Ecol. Health. & Disease.—1991.—4 Spec. Issue.—P.99.